

# ОБЗОРЫ

И.И. Генералов

## КАТАЛИТИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА: НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ИММУНОТЕРАПИИ

Витебский государственный  
медицинский университет

**В настоящем обзоре приведены данные, касающиеся использования каталитических антител как новых средств для диагностики и иммунотерапии. Обсуждаются механизмы действия каталитических иммуноглобулинов, варианты их применения для терапии онкологических, инфекционных, аутоиммунных заболеваний, наркотической зависимости, интоксикаций.**

Изучение антител (АТ), обладающих собственной каталитической активностью, представляет собой новое современное направление в иммунологии [19, 25, 45]. Такие каталитически активные иммуноглобулины получили название *абзимов* ("abzymes", от англ. -- *antibody+enzyme*). За 10-15 лет, прошедших от начала исследований в этой области, уже выяснены разнообразные механизмы действия абзимов [35], начато промышленное получение каталитических антител ведущими мировыми компаниями, расширяется их использование в диагностике, профилактике и лечении заболеваний [1, 33].

За последние годы эта область исследований весьма интенсивно развивается. Образовались крупные научно-исследовательские коллективы в составе фирм Rhone-Poulenc, Abbot Laboratories, Glaxo, Novartis и др. Они активно разрабатывают препараты абзимов самой разнообразной направленности [4]. Утверждается, что каталитически активные АТ уверенно занимают свое место в качестве новых эффективных иммунотерапевтических и диагностических средств [15].

К настоящему времени уже сформировался ряд медицинских направлений, где

успешно применяются каталитические антитела-абзимы.

Весьма перспективным является использование абзимов для химиотерапии опухолей [11, 20].

С их помощью удалось усовершенствовать известную методику активации предшественников цитостатических препаратов непосредственно в ткани опухоли. Это происходит за счет направленного транспорта в опухоль фермента, активирующего цитостатик, антителами к опухолевым антигенам (ADEPT – antibody-directed enzyme prodrug therapy). Входящий в комплекс фермент (обычно бактериального происхождения) может вызывать иммунный ответ в организме больного, что значительно ограничивает применимость метода. В новом способе авторы [40] заменили фермент на абзим (ADAPT-метод), что привело в эксперименте к гибели клеток карциномы толстого кишечника человека вследствие гидролиза предшественника цитостатического препарата с высвобождением его активной формы – азотистого иприта, обладающего выраженной цитотоксичностью.

Аналогично, Campbell D.A. с соавт. получили абзимы, переводящие менее токсичный эфир 5-D-валилфтордезоксисуридин в его активную цитостатическую форму – 5-фтордезоксисуридин. Для индукции абзимов была использована иммунизация гаптен-стабильным аналогом переходного состояния, конъюгированного с гемоцианином виноградной улитки [7].

В недавнем обзоре Nishi Y. [21], посвященном данной проблеме, подчеркивается, что использование каталитических АТ для активации предшественников цитотоксических препаратов в терапии онкологических заболеваний является наиболее перспективным. Системы, активирующие «про-лекарства», состоят из трех основных компонентов – исходно неактивного цитостатика, разрушающего клетки опухоли, вектора, выполняющего направленный транспорт цитостатика только к опухолевым клеткам и фермента, катализирующе-

го переход цитотоксического агента в метаболически активную форму.

В качестве векторов применяются моноклональные антитела, генетические элементы, включая вирусные векторы, синтетические полимеры.

Абзимы могут одновременно выполнять как функцию направленного транспорта препарата (вектора), так и его избирательной активации. В этом случае конструируется биспецифическое антитело, один активный центр которого направлен к антигенам опухолевых клеток, а другой представляет собой высокоэффективный абзим. Абзимная активность, активирующая цитостатик, подбирается таким образом, чтобы подобная ферментативная активность отсутствовала в нормальных клетках организма. Тем самым достигается максимальная избирательность цитотоксического реагента, предупреждающая гибель любых других здоровых клеток и тканей, включая быстро делящиеся.

Shabat с соавт. [27] разработали способ совместного введения неактивного предшественника этопозида и каталитического АТ, превращающего этопозид в активную форму, непосредственно в опухолевую ткань. Тем самым удалось существенно увеличить эффективность противоопухолевой терапии и одновременно предотвратить побочное действие цитостатика на другие органы и ткани.

Наконец, Какимура Н. с соавт. [16] считают, что в предлагаемой стратегии цитостатической терапии весьма важное значение имеет природа цитостатического агента и методика его защиты от преждевременной активации. Они предложили использовать в качестве защищающей группы для цитостатика молекулу витамина В<sub>6</sub>. Известно, что его эфиры достаточно стабильны в присутствии гидролитических ферментов сыворотки. В качестве модели ими была использована культура клеток рака шейки матки HeLa, на которую воздействовали масляной кислотой, конъюгированной с витамином В<sub>6</sub>. Было показано, что данный эфир достаточно стабилен в присутствии сывороточных эстераз. В качестве средства доставки на клеточную поверхность этой неактивной формы цито-

статика использовалось биспецифическое каталитическое антитело, способное к селективному гидролизу пиридоксилитованных форм лекарственных средств. После доставки цитотоксина на поверхность клеток опухоли происходила его активация абзимом. В результате авторы получили значительное избирательное угнетение роста опухолевых клеток без поражения нормальных. Они указывают, что с абзимным катализом для цитостатической терапии можно применять даже высокотоксичные гидрофобные агенты.

Другим направлением в использовании абзимного катализа является получение новых биологически активных соединений. Весьма часто органический синтез таких веществ бывает или трудным или даже невозможным, хотя их применение в диагностике и терапии может быть весьма перспективным.

В работе S.C.Sinha с соавт. [28] с помощью абзимного катализа был проведен многостадийный синтез  $\alpha$ -мультистриатина – основного компонента феромона жука *Scolytus multistriatus*.

Эта реакция является весьма сложной, состоит из 10 стадий, в ней участвуют 4 асимметрических центра. На ключевой стадии синтеза на субстрат действует моноклональное каталитическое антитело, приводящее к стереоселективному протолизу субстрата – энольного эфира.

Полученное антитело оказалось не только достаточно активным (ускорение реакции  $k_{cat}/k_{uncat}$  составило 65000 раз), но и весьма стереоселективным, причем избыток необходимого энантиомера превышал 95%. Выход конечного продукта реакции составил около 90%.

Еще одним важным направлением в практическом использовании абзимов является разрушение ими токсических и наркотических субстанций.

Показана способность каталитических антител вызывать распад гербицидов [26] и инсектицидов [37], токсичных для человека и животных.

Исследованиями Vayron P. с соавт. было продемонстрировано, что АТ могут стать эффективными агентами, нейтрализующими боевые отравляющие фосфорор-

ганические вещества. В качестве первичного иммуногена был использован гаптен метил- $\alpha$ -гидроксифосфинат. Полученные к нему поликлональные каталитические антитела с умеренной скоростью гидролизуют одно из наиболее токсичных отравляющих веществ – метилфосфонотиоат (VX-соединение). При помощи модифицированного гаптена – фенил- $\alpha$ -гидроксифосфината – были получены моноклональные абзимы, катализирующие распад аналога VX-соединения фенилфосфонотиоата с ускорением 14400 раз [36]. Это исследование доказывает возможность применения каталитических АТ для нейтрализации даже самых активных ядов.

Наконец, работами Laundry D.W. с соавт. [9] было показано, что моноклональные каталитические АТ могут гидролизовать кокаин. Кокаин обладает плеiotропным действием, изменяя активность рецепторов на многих клетках (так называемая «утрата функции рецепторов»). Именно это обстоятельство является главной трудностью при разработке антикокаиновых средств для лечения кокаиновой зависимости, синдрома абстиненции, острой передозировки кокаина и т.д. Эффективных специфических ингибиторов кокаина к настоящему времени не существует.

Исследователи генерировали панель моноклональных АТ, гидролизующих кокаин. В качестве стабильного аналога переходного состояния был использован фосфонатный моноэфир кокаина. В экспериментальной модели на крысах такие абзимы блокировали как привыкание к кокаину, так и полиорганную недостаточность или внезапную смерть животных, вызванную передозировкой кокаина. Авторы считают возможным использовать полученные АТ для терапии наркотической кокаиновой зависимости. В результате были проведены успешные медицинские испытания препарата в качестве иммунотерапевтического средства [18].

По мнению Webster D.M. [38], абзимы расширили природные пределы использования катализаторов. Hollfelder D.S. с соавт. и Kirby A.J. с соавт. [14, 17] более осторожны в оценке перспектив антитель-

ного катализа. Авторы считают, что имеющиеся сейчас каталитические ИГ недостаточно эффективно ускоряют реакции, которые можно было бы прямо использовать для биологии и медицины.

Однако даже те авторы, которые до сих пор высказывают сомнения в возможностях широкого применения абзимного катализа [17], согласны с тем, что открытие каталитических АТ значительно стимулировало исследования в области получения новых биокатализаторов, разнообразных по специфичности и механизму действия.

Иллюстрацией здесь может служить работа Suh J. с соавт., где удалось генерировать протеолитическую активность, используя имидазол, иммобилизованный на твердой фазе. Известно, что имидазольное кольцо гистидина – одна из наиболее часто встречающихся в абзимах каталитически активных групп [32]. Полученные синтетические ферменты превосходили по своей активности известные к настоящему времени искусственные протеиназы, в том числе и каталитические антитела-протеазы (период полураспада альбумина при pH 7.0 и при  $t=25^{\circ}\text{C}$  составлял всего 20 мин). Возможно, что подобный подход приведет к созданию высокоэффективных дешевых протеаз, которые могут быть использованы как в биотехнологических процессах, так и в терапии заболеваний

Тем не менее, к настоящему времени обнаружились и основные недостатки, свойственные моноклональному антительному катализу – обычно меньшая каталитическая эффективность в сравнении с истинными ферментами (свойственна большинству абзимов) и дороговизна. Хотя утверждается [25], что моноклональные абзимы можно получить в количестве до нескольких граммов, тем не менее такой выход катализатора представляется недостаточным как для промышленного катализа рутинных процессов, так и для массового применения абзимов в качестве терапевтических средств. Как уже упоминалось выше, наиболее часто моноклональный антительный катализ используют для реакций, которые невозможно (в природе нет соответствующих катализаторов), трудно или

дорого проводить иным способом. Либо это асимметрический (хиральный) синтез [25, 43] с выходом одной формы рацемата с 95%-99% чистотой (особенно важно в синтезе антибиотиков и других лекарственных средств), либо катализ реакций с получением весьма дорогостоящих продуктов (биологически активных пептидов, гормонов и других биорегуляторов). Многие из исследований по вышеперечисленным тематикам являются закрытыми [4].

Поэтому для удешевления процедуры и увеличения набора исходных специфичностей все чаще применяется метод клонирования комбинаторных библиотек L-цепей иммуноглобулинов (например, в библиотеке фаговых векторов). Это позволяет получить сотни тысяч вариантов для последующего анализа, что, тем не менее, по-прежнему остается дорогим биотехнологическим решением [25].

Отсюда все более пристальное внимание привлекается к поликлональному антительному катализу. Оказалось, что поликлональные каталитические АТ закономерно возникают в ходе иммунизации и могут быть выделены и использованы [12, 24, 29]. Это гораздо более дешевый вариант с потенциально более высоким количественным выходом абзимов в сравнении с моноклонами [29, 30].

Наиболее перспективным является разработка новых схем и методов проведения традиционной иммунизации с целью получения абзимно активных поликлональных антител.

Одной из первых работ в этом направлении стало исследование Gallacher G. с соавт. [10]. Ими в течение двух лет осуществлялась программа по иммунизации овец гаптенами, конъюгированными с гемоцианином виноградной улитки. Основное структурное отличие в строении гаптенов заключалось в анионной группировке (гидрофосфат и сульфон, соответственно). У всех 13 животных, иммунизированных гаптеном, содержащим гидрофосфат, были обнаружены каталитические АТ, в другой группе, равно как и в контрольной группе неиммунизированных овец, абзимной активности обнаружено не было. По мнению авторов, ими было получено пер-

вое доказательство того, что появление каталитических АТ является обычным, если не рядовым событием при разворачивании иммунного ответа.

Недавние эксперименты Stephens D.B. с соавт. по иммунизации лабораторных животных (кроликов) гаптенами для получения поликлональных абзимов показали, что при гипериммунизации у большинства животных, взятых в опыт, возникают высокоэффективные каталитические АТ, превращающие гаптен [31]. В качестве иммуногена использовали трис(4-метоксифенил)-6-карбоксифенилфосфония бромид – аналог переходного состояния субстрата для реакции гидролиза 4,4r,4r-триметокситритилового эфира. Ферментативная (трителизная) активность полученных поликлональных IgG не уступала моноклональным абзимам, катализирующими эту же реакцию. Кроме того, неожиданным оказалось то обстоятельство, что АТ, выделенные от разных животных, обладали весьма сходными каталитическими характеристиками ( $K_M$  и  $k_{cat}$ ).

С учетом полученных данных D.B. Stephens провел компьютерное моделирование каталитических параметров препаратов поликлональных абзимов. Было изучены характеристики суммарного пула различных по активности катализаторов, подчиняющихся кинетике Михаэлиса-Ментен. При этом учитывалось разное сродство компонентов пула к конкурентному ингибитору. Моделировалось как нормальное распределение характеристик пула катализаторов, так и скошенное (отрицательно скошенное распределение Вейбулла). Считается, что скошенное распределение отражает преобладание в пуле ИГ молекул с более высоким сродством к АГ (в отличие от нормального распределения). Последнее явление действительно наблюдается в условиях *in vivo*, когда происходит преимущественная селекция клонов, высокоаффинных к антигену.

За медиану распределений значений параметров принимались уже известные экспериментальные значения, характеризующие каталитическую активность препаратов поликлональных IgG.

Моделировались следующие параметры катализа:  $k_{cat}$  – центрировалась на уровне  $0.1 \text{ min}^{-1}$ , изменялась от  $0.00001 \text{ min}^{-1}$  до  $1000 \text{ min}^{-1}$ ;  $K_M$  – центрировалась на уровне  $20 \text{ mM}$ , варьировала от  $2 \text{ nM}$  до  $200 \text{ mM}$ , т.е. на 4 порядка от среднего значения в обе стороны.

В результате проведенного компьютерного анализа автор пришел к следующему выводу: параметры суммарной каталитической активности гетерогенного препарата IgG отличаются не более, чем на порядок от параметров, характеризующих наибольшую в данном пуле гомогенную популяцию катализаторов.

Из результатов данной работы также следует, что при выборе оптимальной стратегии иммунизации возможно получение различных препаратов поликлональных ИГ, обладающих, однако, сопоставимыми каталитическими характеристиками. Это обстоятельство облегчает их стандартизацию.

Важность выбора протокола иммунизации, учет даже минимальных различий в структуре иммуногена для индукции абзимной активности подтверждаются результатами работы Odenbaugh A.L. с соавт. [22]. Ими была изучена система, состоящая из 12 родственных по структуре гаптен (фосфатов и фосфонатов). Результат иммунизации животных на 3 разных моделях показал хорошую воспроизводимость и, по мнению авторов, оказался весьма неожиданным. При иммунизации одним из вариантов гаптена, содержащем фенильный радикал с противоположной от линкера стороны, индуцировалась выраженная абзимная ацилгидролазная активность во всех модельных системах. Другие модификации гаптен, содержащие в данном месте преимущественно бензильный радикал, были лишены каталитической активности, или активность была слабой. Авторы указывают на принципиальную важность учета тонких особенностей в структуре исходной молекулы, подвижности иммуногена, свойств уходящих группировок и т.д.

Кроме того, многими исследованиями [2, 3, 23] показано, что АТ могут связывать каталитические кофакторы (например

– ионы металлов) по константным участкам ИГ с сохранением и усилением катализа. В этом случае можно соединять многочисленные эффекторные (в том числе транспортную) функции АТ с каталитической активностью. Такой препарат можно получать в большом количестве.

При учете вышеизложенного, каталитические АТ становятся более дешевой альтернативой моноклональным абзимам.

С середины 90-х годов все вышеприведенные теоретические положения начали успешно внедряться в практику.

Так, в исследовательском иммунохимическом терапевтическом центре (Chemical Immunology and Therapeutics Research Center – CITRC), созданном при Техасском университете, развернут широкий цикл международных кооперативных исследований по изучению и практическому применению моно- и поликлональных каталитических антител.

В исследованиях A.Dasgupta, S.Paul и J.Clark изучается роль каталитических АТ в реакции отторжения трансплантата.

C. Jagannath с сотр. разрабатывают терапевтические каталитические АТ, мишенью для которых стали ферменты, ответственные за синтез димиколата трегалозы – одного из главных факторов вирулентности *M. tuberculosis*.

Разрабатываются подходы к использованию каталитических АТ для иммунотерапии опухолей. Они будут направлены к опухолевым антигенам.

Кроме того, в центре проводится разработка каталитических АТ для профилактики ВИЧ-инфекции, а также создание новых вакцин-иммуногенов, приводящих к индукции высокоэффективных каталитических АТ против ВИЧ.

В частности S. Paul с соавт. [44] получили и исследовали абзимы к наружной части рецептора gp160 ВИЧ – белку gp120. Авторы указали, что в организме человека существует достаточно большое количество иммуноглобулиновых молекул, обладающих способностью к протеолизу. Их активность напоминает действие сериновых протеаз. Такие АТ являются достаточно стабильными структурами, так как кодируются генами зародышевых линий

(germ-line генами). Было показано, что аутоАТ от больных СКВ способны эффективно взаимодействовать с консервативной частью gp120. На основании определения последовательности их активных центров была получена фаговая библиотека рекомбинантных легких цепей и Fv-фрагментов АТ. Они оказались способны к гидролизу вирусного белка («gp120-азная активность»). В настоящее время научная работа в этой области продолжается. Авторы заключают, что абзимы представляют собой терапевтическое средство с большим потенциалом. Они обладают способностью к распознаванию и специфическому связыванию необходимой мишени, возможностью ее специфического катализа, длительным периодом полураспада в организме.

Другой группой исследователей (Hifumi E. С соавт., 2002 г.) получены моноклональные АТ к внутренней части рецептора gp160 ВИЧ – белку gp41. Избранная последовательность является консервативной у многих штаммов ВИЧ-1. Легкие цепи полученных абзимов оказались способными гидролизовать эту последовательность по пептидной связи Glu12-Gly13. Утверждается, что терапия подобными абзимами может тормозить прогрессирование ВИЧ-инфекции. По мнению авторов, антитела, проявляющие высокоспецифичную протеолитическую активность, представляют собой мощное средство в борьбе с вирусными инфекциями [13].

Также получены абзимы, контролирующие процесс свертывания крови. В частности, Thiagarajan P. с соавт. [34] обнаружили, что легкие цепи некоторых моноклональных АТ обладают протромбиназной активностью.

Кроме того, Cederholm-Williams S.A. с соавт. запатентовали антиидиотипические абзимы – активаторы фибринолиза, способные переводить плазминоген в плазмин [8]. АТ были получены при помощи гетерологичной иммунизации. В качестве первичного иммуногена была использована стрептокиназа, а вторичного – Fab-фрагменты антистрептокиназных идиотипических АТ. Такие АТ могут рас-

творять образующиеся тромбы при многих заболеваниях.

Lacroix-Desmazes S. с соавт. выделили и изучили каталитические АТ, образующиеся при гемофилии [6]. Гемофилия типа А – это сцепленное с X-хромосомой наследственное генетическое заболевание, сопровождающееся частыми кровотечениями. Наиболее эффективным методом лечения его до сих пор остается введение очищенного сывороточного фактора VIII, получаемого от доноров. Однако более чем в 25% случаев при такой терапии у больного появляются аутоантитела, инактивирующие вводимый фактор VIII, что значительно снижает эффективность лечения. Считалось, что эти антитела, связываясь с фактором VIII, пространственно блокируют его активность. Авторам удалось доказать, что подобные аутоАТ проявляют протеолитическую активность, гидролизуя фактор VIII. Тем самым они выступают в роли уникальных сайт-специфических протеаз. С одной стороны, вследствие этого тактика лечения устойчивых к терапии форм гемофилии А может быть пересмотрена – специфические ингибиторы протеаз используются в терапии уже давно. И наоборот, АТ с протеолитической активностью, расщепляющие факторы свертывания, могут в будущем с успехом применяться для терапии состояний, сопровождающихся повышенным тромбообразованием.

Интенсивный рост исследований, направленных на получение новых каталитических АТ, выявил и новые, ранее неизвестные механизмы действия препаратов иммуноглобулинов. Часть из них уже широко использовалась в практическом здравоохранении. От специально подобранных доноров уже давно получают противокоревой, противогриппозный, антистафилококковый и др. гамма-глобулины, которые используют для терапии данных инфекций. Наиболее эффективным препаратом в лечении многих заболеваний (септические состояния, тромбоцитопеническая пурпура, первичные и вторичные иммунодефициты) является донорский иммуноглобулин для внутривенного введения [5, 42].

Механизм его действия до сих пор точно не выяснен.

В недавних работах P.Wentworth с соавт. [41] открыли новый механизм антимикробного действия иммуноглобулинов. Они доказали, что иммуноглобулиновые молекулы, независимо от их специфичности, способны катализировать превращение синглетного кислорода в пероксид водорода. Авторы считают, что иммуноглобулины являются уникальным классом белков, которые способны генерировать до 500 молярных эквивалентов пероксида водорода из синглетного кислорода без снижения активности вследствие окислительного повреждения молекулы катализатора. Другие белки обладают в десятки раз меньшей активностью, причем они достаточно быстро инактивируются в ходе окислительно-восстановительных процессов. По мнению авторов, иммуноглобулины существенно влияют на протекание дыхательного взрыва в макрофагах, так как при опсонизации антигенов различного происхождения происходит проникновение антител в макрофаг в составе поглощенных иммунных комплексов. Данное открытие – пример редкого совмещения защитных функций распознавания и киллинга в одной молекуле [41]. С другой стороны, такие АТ могут выполнять и протективную функцию для собственных клеток, связывая высокоактивный синглетный кислород.

P.Wentworth J. с соавт. продемонстрировали также, что для превращения синглетного кислорода в пероксид водорода в Fab-фрагментах ИГ имеются консервативные кислород-связывающие участки, общие для всех молекул ИГ, которые участвуют в катализе [41]. Предполагается, что они состоят из алифатических аминокислот (изолейцин, аланин), а также триптофана. Примечательно то обстоятельство, что для катализа не требуются общеизвестные доноры электронов (ионы хлора или катионы металлов). В роли источника электронов выступает молекула воды. При взаимодействии  $H_2O$  с синглетным кислородом образуется промежуточный продукт  $H_2O_2$ , который затем превращается в пероксид водорода [41]. Этот процесс приводит

к множественной гибели бактерий независимо от специфичности антитела.

Наконец, в одной из последних своих работ [39] эти же авторы показали, что существенный вклад в разрушение бактерий помимо пероксида водорода вносит озон, который параллельно образуется при окислении воды молекулами иммуноглобулинов. По мнению авторов, открыт еще один новый альтернативный путь бактериального киллинга, который дополняет уже известные. Это имеет большое значение в лечении бактериальных инфекций, поскольку объясняет выраженный терапевтический эффект препаратов иммуноглобулинов, назначаемых при тяжелых бактериальных поражениях, включая сепсис [39]. Как уже упоминалось, в первую очередь это относится к препаратам иммуноглобулинов для внутривенного введения. Возникают перспективные возможности усилить антимикробную активность таких иммуноглобулинов с помощью введения в молекулу дополнительных кофакторов, например ионов металлов.

Наиболее вероятно, что оптимальным для практических целей станет комбинирование всех вышеизложенных способов генерации каталитических АТ с индивидуальным решением каждой конкретной задачи.

Таким образом, несмотря на небольшой срок, прошедший с момента открытия каталитической функции антител, сфера их биотехнологического и медицинского применения прогрессивно растет. Получены препараты абзимов, которые уже эффективно используются в практическом здравоохранении. Большинство исследователей, работающих в этой области, считает, что абзимная иммунотерапия открывает новые перспективы для лечения инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваний [15, 44].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барановский А.Г., Канышкова Т.Г., Могельницкий А.С. Поликлональные антитела из крови и спинномозговой жидкости больных рассеянным склерозом эффективно гидролизуют ДНК и РНК// Биохимия. – 1998, Т.63. – С. 1459-1469.

2. Кульберг А.Я., Беркун Ю.Б., Чекнев С.Б. Влияние субфракций IgG с различным сродством к переходным металлам на спонтанную бласттрансформацию *in vitro*// Иммунология. – 1997. – №6. – С.7-9.
3. Кульберг А.Я., Оганян Р.Р., Шибнев В.А. Утилизация радикалов кислорода синтетическими пролин-богатыми олигопептидами// Биохимия. – 1992. – №57. – С. 1744-1749.
4. Промышленная иммунология// В мире науки. – 1991. – №11. – С.105-106.
5. Afrah H.I., Davidson R.J.L. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin in immune-mediated cytopenias// J.Clin.Pathol. – 1988. – Vol.41, N12. – P.1249-1255.
6. Bayry J., Lacroix-Desmazes S., Pashov A. et al. Autoantibodies to factor VIII with catalytic activity// Autoimmun. Rev. – 2003 – Vol.2, N1. – P.30-35.
7. Campbell D.A., Bing Gong, Kosher-sperger L.M. Antibody catalyzed prodrug activation// J.Am.Chem.Soc. – 1994. – Vol.116. – P.2165-2166.
8. Cederholm-Williams Stewart A. Anti-idiotypic antibodies that activate plasminogen. Pat. 2270695 Great Britain, MCI C12P 21/08 C07 K 13/00.; Oxford research support Co. Ltd. 9219826. 18.09.92; Опубл. 23.03.9.
9. Deng SX, de Prada P, Landry DW. Anticocaine catalytic antibodies// J. Immunol Meth. – 2002. – Vol.1, N1-2. – P.299-310.
10. Gallacher G., Jackson C.S., Searcey M. Catalytic antibody activity elicited by active immunisation. Evidence for natural variation involving preferential stabilization of the transition state// Eur.J. Biochem – 1993. – Vol.214, N1. – P.197-207.
11. Gopin A., Pessah N., Shamis M. et al. A chemical adaptor system designed to link a tumor-targeting device with a prodrug and an enzymatic trigger// Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2003. – Vol.42, N3. – P.327-332.
12. Helms E.D. Investigations of polyclonal catalytic antibodies: Ph.D. dissertation. – Department of Chemistry and Biochemistry. The University of Texas, Austin, USA. – 1997.
13. Hifumi E., Mitsuda Y., Ohara K., Uda T. Targeted destruction of the HIV-1 coat protein gp41 by a catalytic antibody light chain// J. Immunol. Meth. – 2002. – Vol.269, N1-2. – P.283-298.
14. Hollfelder F., Kirby A.J., Tawfik D.S. Off-the-shelf proteins that rival tailor-made antibodies as catalysts// Nature. – 1996. – Vol.383, N6595. – P.60-62.
15. Jones L.H., Wentworth P. J. The therapeutic potential for catalytic antibodies: from a concept to a promise// Mini Rev. Med. Chem. – 2001. – Vol.1, N2. – P.125-132.
16. Kakinuma H., Fujii I., Nishi Y. Selective chemotherapeutic strategies using catalytic antibodies: a common pro-moiety for antibody-directed abzyme prodrug therapy// J. Immunol. Meth. – 2002. – Vol.269, N1-2. – P.269-281.
17. Kirby A.J., Hollfelder F., Tawfik D.S. Nonspecific catalysis by protein surfaces// Appl. Biochem. Biotechnol. – 2000. – Vol.83, N1-3. – P.173-180.
18. Landry D.W., Yang G.X. Anti-cocaine catalytic antibodies – a novel approach to the problem of addiction// J.Addict.Dis – 1997. – Vol.16, N3. – P.1-17.
19. Lerner R.A., Benkovic S.I., Schultz P.J. At the crossroads of chemistry and immunology: catalytic antibodies// Science. – 1991. – Vol.252. – P.659-667.
20. Miyashita H., Karaki Y., Kikuchi M., Fujii I. Prodrug activation via catalytic antibodies// Proc.Nat.Acad.Sci.USA – 1993. – Vol.90. – P.5337-5340.
21. Nishi Y. Enzyme/abzyme prodrug activation systems: potential use in clinical oncology// Curr. Pharm. Des. – 2003. – Vol.9, N26. – P.2113-2130.
22. Odenbaugh A.L., Helms E D., Iverson B.L. An investigation of antibody acyl hydrolysis catalysis using a large set of related haptens// Bioorg.Med.Chem. – 2000. – Vol.8, N2. – P.413-426.
23. Radulescu R.T. Antibody constant region: potential to bind metal and nucleic acid// Med.Hypotheses. – 1995. – Vol.44, N2. – P.139-45.
24. Resmini M., Gul S., Carter S. A general kinetic approach to investigation of active-site availability in macromolecular catalysts. Biochem. J. – 2000. – Vol.346, Pt.1. – P.117-125.
25. Schultz P.G., Lerner R.A. From molecular diversity to catalysis: lessons from the



immune system// *Science*. – 1995. – Vol.269. – P.1835-1844.

26. Sen S.E., Hannemann D.E. Catalytic antibodies as triketone herbicide-degrading agents// 218<sup>th</sup> ACS National Meeting. New Orleans – 1999.

27. Shabat D., Lode H.N., Pertl U. et al. In vivo activity in a catalytic antibody-prodrug system: antibody catalyzed etoposide prodrug activation for selective chemotherapy// *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* – 2001. – Vol.98, N13. – P.7528-7533.

28. Sinha C.S., Keinan E. Catalytic antibodies in organic synthesis. Asymmetric synthesis of (-)- $\alpha$ -multistriatin// *J. Am. Chem. Soc.* – 1995. – Vol.117. – P.3653-3654.

29. Stephens D.B., Iverson B.L. Catalytic polyclonal antibodies// *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – Vol.192. – P.1439-1444.

30. Stephens D.B., Wilmore B.H., Iverson B.L. Polyclonal antibodies and catalysis// *Bioorgan. Med. Chem.* – 1994. – Vol.2. – P.1-6.

31. Stephens, R.E. Thomas, J.F. Stanton, B.L. Iverson D.B. Polyclonal antibody catalytic variability// *Biochem. J.* – 1998. – Vol.332, Pt.1 – P.127-134.

32. Suh J., Oh S. Remarkable proteolytic activity of imidazoles attached to cross-linked polystyrene// *J. Org. Chem.* – 2000. – Vol.65, N22. – P.7534-7540.

33. Tellier C. Exploiting antibodies as catalysts: potential therapeutic applications// *Transfus. Clin. Biol.* – 2002. – Vol.1. – P.1-8.

34. Thiagarajan P., Dannenbring R., Matsura K. Monoclonal antibody light chain with prothrombinase activity// *Biochemistry*. – 2000. – Vol.39, N21. – P.6459-6465.

35. Ulrich H.D., Schultz P.G. Analysis of hapten binding and catalytic determinants in a family of catalytic antibodies// *J. Mol. Biol.* – 1998. – Vol.275, N1. – P.95-111.

36. Vayron P., Renard P.Y., Taran F. Toward antibody-catalyzed hydrolysis of organophosphorus poisons// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2000. – Vol.97, N13. – P.7058-7063.

37. Wang J., Han Y., Liang S., Wilkinson M.F. Catalytic antibody therapy against the insecticide carbaryl// *Biochem. Biophys. Res.*

*Commun.* – 2002. – Vol.291, N3. – P.605-610.

38. Webster D.M., Pedersen Y., Staunton D. Antibody-combining sites: extending the natural limits. Conf. Catal. Antibodies and Antibody Eng., Moscow, June 6-11, 1993// *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 1994. – Vol.47, N2-3. – P.119-132.

39. Wentworth P. J., McDunn J.E., Wentworth A.D. et al. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation// *Science*. – 2002. – Vol.298, N5601. – P.2143-2144.

40. Wentworth P., Datta A. Blakey D. Toward antibody-directed "abzyme" prodrug therapy, ADAPT: carbamate prodrug activation by a catalytic antibody and its in vitro application to human tumor cell killing// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1996. – Vol.93, N2. – P.799-803.

41. Wentworth P., Jones L. H., Wentworth A.D. et al. Antibody catalysis of the oxidation of water// *Science*. – 2001. – Vol.293. – P.1806-1811.

42. Yap Peng Lee. Intravenous immunoglobulin for secondary immunodeficiency// *Blut*. – 1990. – Vol.60, N1. – P.8-14.

43. Yu J., Choi S.Y., Moon K.D. A glycosidase antibody elicited against a chair like transition state analog by in vitro immunization// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1998. – Vol.95, N6. – P.2880-2884.

44. Zhou Y.X., Karle S., Taguchi H. et al. Prospects for immunotherapeutic proteolytic antibodies// *J. Immunol. Meth.* – 2002. – Vol.269, N1-2. – P.257-268.

45. Zouali M., Hansen D.E. Antibodies – no longer just for binding// *Trends. Biotechnol.* – 1994. – Vol.12. – P.73-74.

#### SUMMARY

I.I. Generalov

#### THE REVIEW. CATALYTIC ANTIBODIES: NEW MEDICINES FOR DIAGNOSTICS AND IMMUNE THERAPY

The modern data concerning the use of catalytic antibodies as new remedies for disease diagnostics and treatment is presented in the review. The mechanisms of catalytic antibodies action, their applications for cancer, autoimmune and infectious diseases therapy, different intoxications and drug abuse treatment are discussed.